

Kardiale Komorbiditäten bei Lungen- erkrankungen

F. Trinkmann¹, I. Akin^{1,2} und J. Saur¹

¹I. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, ²DZHK (Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung), Standort Heidelberg/Mannheim

Schlüsselwörter

kardiale Komorbiditäten – COPD – Asthma bronchiale – idiopathische Lungenfibrose – Sarkoidose – Pleuraerguss – Bronchialkarzinom

Key words

cardiac comorbidities – COPD – bronchial asthma – idiopathic pulmonary fibrosis – sarcoidosis – pleural effusion – lung cancer

Kardiale Komorbiditäten bei Lungen- erkrankungen

In den letzten Jahren konnten komplexe kardiorespiratorische Wechselwirkungen identifiziert werden. Diese legen nahe, dass die Koexistenz kardialer und pulmonaler Erkrankungen nicht allein durch gemeinsame Risikofaktoren erklärt werden kann, und die Pathogenese wird mehr und mehr vor dem Hintergrund lokaler und systemischer Inflammation verstanden. Dies gilt nicht nur für die Volkskrankheiten COPD und Asthma bronchiale, sondern auch für die seltenere idiopathische Lungenfibrose. Kardiale Komorbiditäten spielen auch beim Bronchialkarzinom und bei Pleuraergüssen eine wichtige Rolle, während sich die Hinweise verdichten, dass die kardiale Sarkoidose gelegentlich die erste Manifestationsform der Erkrankung sein kann. Darüber hinaus bereiten überlappende Symptome kardialer wie pulmonaler Erkrankungen wie Dyspnoe oder thorakale Schmerzen häufig differenzialdiagnostische Probleme und stellen eine interdisziplinäre Herausforderung dar.

Cardiac comorbidities in pulmonary disease

Identification of cardiorespiratory interactions in recent years suggests that coexisting cardiac and pulmonary disease cannot be attributed solely to shared risk factors. Both, local and systemic inflammation seem to play a central role in the development of not only widespread diseases such as COPD or bronchial asthma but also rare idiopathic pulmonary fibrosis. Cardiac comorbidities are also important when evaluating patients with lung cancer or pleural effusions while cardiac sarcoidosis is increasingly understood as first manifestation of the disease. Moreover, overlapping symptoms of cardiovascular as well as pulmonary diseases such as dyspnea or chest pain often complicate differential diagnosis requiring a multidisciplinary approach.

Herz und Lunge stellen nicht nur anatomisch, sondern auch funktionell eine eng zusammenhängende Einheit dar. Es ist daher nicht verwunderlich, dass sich Erkrankungen beider Organe häufig beeinflussen oder koinzident auftreten. In den letzten Jahren konnten komplexe kardiorespiratorische Wechselwirkungen identifiziert werden, die nahe legen, dass die Koexistenz kardialer und pulmonaler Erkrankungen nicht allein durch gemeinsame Risikofaktoren erklärt werden kann. Die Pathogenese wird mehr und mehr vor dem Hintergrund lokaler und systemischer Inflammation im Sinne eines „kardiopulmonalen Kontinuums“ verstanden [1]. Darüber hinaus bereiten überlappende Symptome kardialer wie pulmonaler Erkrankungen wie Dyspnoe oder thorakale Schmerzen häufig differenzialdiagnostische Probleme und stellen eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Im Folgenden soll ein Überblick über kardiale Komorbiditäten bei den wichtigsten Lungenerkrankungen gegeben werden. Die Auswirkungen pulmonaler Medikation auf das Herz und kardialer auf die Lunge werden im Beitrag von Wäsche und Mitarbeitern in diesem Themenheft dargestellt.

COPD

Bei mehr als 4 von 5 COPD-Patienten besteht mindestens eine weitere Erkrankung, von denen kardiovaskuläre die höchste Prävalenz aufweisen [2, 3]. Zur Entstehung einer KHK trägt die endotheliale Dysfunktion wesentlich bei, und der Prozess wird durch die systemische Inflammation sowie den oxidativen Stress weiter beschleunigt. Eine zeitgleich bestehende COPD wird bei etwa 80%

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CMR: kardiale Magnetresonanztomographie, FDG-PET: Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie, ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, IPF: idiopathische Lungenfibrose, KHK: koronare Herzerkrankung, (NT-pro-)BNP: (N-terminales pro-)Brain Natriuretic Peptide

der Patienten mit Koronarintervention nicht diagnostiziert und betrifft insbesondere die leichten und mittleren Stadien [4], in denen noch bessere therapeutische Möglichkeiten bestehen. Vice versa werden elektrokardiographische Zeichen eines abgelaufenen Myokardinfarkts im Rahmen einer akuten COPD-Exazerbation in 70% der Fälle übersehen [5]. Auch Revaskularisationsstrategien sind bei Patienten mit COPD mit schlechteren Langzeitergebnissen verbunden [6, 7]. Als mögliches klinisches Korrelat findet sich ein diffuser atherosklerotischer Befall der koronaren Makro- sowie Mikrogefäße [8], der sowohl einer Bypass-Operation als auch perkutanen Interventionen schlechter zugänglich ist als umschriebene Läsionen. Die etwa 2- bis 3-fach erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [9] wird bei COPD-Patienten in den gängigen Risiko-Scores nicht abgebildet, obwohl die Krankheit selbst potenziell einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt [10]. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie von etwa 50% unterscheidet sich bei Patienten mit COPD nicht von der Allgemeinbevölkerung [11].

Nach umfassender Aufarbeitung ist bei etwa 1 von 5 COPD-Patienten mit einer bis dato nicht diagnostizierten chronischen Linksherzinsuffizienz zu rechnen [12], und umgekehrt liegt bei jedem dritten Herzinsuffizienz-Patienten zeitgleich eine obstruktive Ventilationsstörung vor [13]. Diese Koinzidenz bereitet nicht nur diagnostische Schwierigkeiten, sondern ist auch mit einer erheblich schlechteren Prognose vergesellschaftet [14]. Der Versuch einer Abgrenzung der pulmonalen und kardialen Einschränkungen sollte in einer stabilen Phase bei ausgeglichenem Flüssigkeitshaushalt erfolgen. Abhängig vom Schweregrad der Atemwegsobstruktion ist bei der primär zur Abklärung einer begleitenden Herzinsuffizienz zu empfehlenden Echokardiographie mit eingeschränkten Untersuchungsbedingungen zu rechnen. Neben der CMR steht mit der Spiroergometrie eine Methode zur Verfügung, die eine funktionelle Phänotypisierung ermöglicht und oftmals hilft, die Ursache der Leistungslimitation zu identifizieren. Die natriuretischen Peptide besitzen ihren primären Stellenwert im Ausschluss einer Herzinsuffizienz mit alters- und geschlechtsunabhängigen Grenzwerten für NT-pro-BNP < 125 pg/ml und BNP < 35 pg/ml

[15]; erhöhte Werte sollten jedoch Anlass zur weiteren Abklärung geben. Die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie ist sowohl auf dem Boden einer COPD (Nizza Gruppe 3) als auch bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz (Nizza Gruppe 2) mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet. Für eine ausführliche Abhandlung des komplexen Themas sei auf den Beitrag von Skowasch und Mitarbeitern in diesem Themenheft verwiesen.

Das insgesamt erhöhte Risiko eines plötzlichen Herztodes bei COPD-Patienten wird überwiegend ventrikulären Herzrhythmusstörungen zugeschrieben und nimmt bei häufigen Exazerbationen weiter zu [16]. Der Todeszeitpunkt liegt in der Hälfte der Fälle in der Nacht, was eine Assoziation mit der schlafbedingten Hypoventilation vermuten lässt. Das Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten mit COPD hängt von der Einschränkung der Lungenfunktion ab und ist 1,8-fach erhöht [17]. Therapeutisch wird der Ausgleich der Hypoxie und respiratorischen Azidose als Eckpfeiler verstanden, da andernfalls mit einer schlechteren Wirksamkeit der Medikation oder elektrischen Kardioversion zu rechnen ist. Darüber hinaus stehen auch minimalinvasive interventionelle Verfahren wie die Pulmonalvenenisolation zur Verfügung.

Asthma bronchiale

Mehr noch als bei der COPD liegt der therapeutische Fokus auf der Modulation lokaler pulmonaler Entzündungsreaktionen, und inhalative Steroide stellen die Basis der pharmakologischen Asthmatherapie dar. Im Tiermodell lassen sich zahlreiche Überschneidungen zwischen der inflammatorischen Pathophysiologie von Asthma und kardiovaskulären Erkrankungen feststellen. Leukotriene als potente inflammatorische Substanzen finden sich sowohl in atherosklerotischen Plaques [18] als auch in asthmatisch veränderten Bronchiolen. Pulmonal führen sie zur Bronchokonstriktion, Ödembildung und Migration von Eosinophilen [19], während sich vaskulär eine Assoziation mit der Plaque-Instabilität nachweisen lässt [20]. Auch die Aktivierung von Mastzellen im Rahmen allergischer Prozesse trägt zur

Tab. 1. Kriterien zur Unterscheidung von Transsudat und Exsudat.

	Transsudat	Exsudat
Proteinquotient		
Protein _{Erguss} /Protein _{Serum}	< 0,5	> 0,5
<i>oder</i>		
LDH-Quotient		
LDH _{Erguss} /LDH _{Serum}	< 0,6	> 0,6
<i>oder</i>		
LDH _{Erguss}	< 2/3 des ULN im Serum	> 2/3 des ULN im Serum
<i>falls uneindeutig</i>		
Proteingradient		
Protein _{Serum} – Protein _{Erguss}	> 3,1 g/dl	< 3,1 g/dl
<i>falls weiter uneindeutig</i>		
Albumingradient		
Albumin _{Serum} – Albumin _{Erguss}	> 1,2 g/dl	< 1,2 g/dl
NT-pro-BNP _{Erguss}	> 1.300 pg/ml	< 1.300 pg/ml
Cholesterin _{Erguss}	< 60 mg/dl	> 60 mg/dl

LDH: Laktat-Dehydrogenase, NT-pro-BNP: N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide, ULN: obere Grenze des Normalwerts (upper limit of normal). Modifiziert nach [31, 32].

Atherosklerose-Entstehung und Plaque-Instabilität bei [21].

Dies schlägt sich insgesamt in einer 1,9-fach erhöhten Prävalenz für kardiovaskuläre und 1,4-fach erhöhten Prävalenz für zerebrovaskuläre Erkrankungen nieder [22], und die arterielle Hypertonie stellt in Deutschland die häufigste kardiovaskuläre Komorbidität (etwa 25%) bei Astmapatienten dar [23]. Typischerweise auch nachts auftretende Symptome eines Asthma bronchiale können differenzialdiagnostische Schwierigkeiten bei der Abgrenzung zu nächtlichen Beschwerden bei der Herzinsuffizienz bereiten („Asthma cardiale“). Darüber hinaus kann sich auf dem Boden der pulmonalvenösen Stauung eine sekundäre bronchiale Obstruktion entwickeln [24]. Bei persistierendem Asthma finden sich vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse [25], und erhöhte Immunglobulin-E-Spiegel sind bei Patienten mit Dyslipidämie mit einer höheren Myokardinfarkttrate assoziiert [26]. Patienten mit einer zumindest intermittierend kontrollierten Erkrankung haben dagegen kein erhöhtes Risiko. Insbesondere bei älteren Erwachsenen gestaltet sich die Erstdiagnose eines Asthmas schwierig. Frauen mit einem im Erwachsenenalter beginnenden Asthma haben ein doppelt so hohes Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung oder eines Schlaganfalls. Bei Männern oder Patientinnen mit einem im Kindesalter beginnenden

Asthma ließ sich dagegen kein erhöhtes Risiko nachweisen [27], und hierfür könnte der modulierende Einfluss der Östrogene auf inflammatorischen Zytokine ursächlich sein. Darüber hinaus bestehen zwischen einem im Kindesalter und im Erwachsenenalter auftretendem Asthma auch in Hinblick auf die immunologischen und inflammatorischen Mechanismen Unterschiede [28].

Pleuraerguss

Die Herzinsuffizienz stellt die häufigste Ursache für ein Transsudat dar. Ergüsse kardialer Genese lassen sich in über 80% der Fälle bilateral nachweisen und sprechen in der Regel innerhalb von 48 Stunden gut auf eine diuretische Therapie an [29]. Pneumonien und Malignome sind die häufigsten Ursachen für exsudative Ergüsse [30], diese lassen sich aber auch im Rahmen einer akuten Perikarditis oder Lungenembolie nachweisen. In der diagnostischen Aufarbeitung kommt der Unterscheidung zwischen Transsudat und Exsudat nach wie vor große Bedeutung zu. Mittels der häufig verwendeten *Light*-Kriterien werden jedoch etwa 25% der Transsudate fälschlicherweise als Exsudate klassifiziert, und dies betrifft insbesondere Patienten unter diuretischer Therapie [31]. Hier kann die Bestimmung der Gradienten für Gesamtprotein und Albumin zwischen

Blut und Pleuraerguss, des NT-pro-BNP [31] wie auch des Cholesterins [32] im Erguss hilfreich sein (Tab. 1).

Interstitielle Lungenerkrankungen

Bei 88% der Patienten mit IPF liegt mindestens eine weitere Komorbidität vor. Auch hier kommt den kardiovaskulären Entitäten mit 78% immense Bedeutung zu [33], und neben respiratorischen und infektiologischen Komplikationen tragen sie zur Mortalität bei [34]. Respiratorische Symptome können das Vorliegen einer begleitenden kardiovaskulären Erkrankung maskieren und diese kann wiederum durch die IPF-bedingte Hypoxie und pulmonale Hypertonie mit konsekutiver Rechtsherzbelastung weiter aggravieren. Insgesamt ist bei etwa 1 von 4 IPF-Patienten mit einer begleitenden KHK zu rechnen. Dabei scheint eine durch die IPF ausgelöste systemische Inflammation deutlich zur Atherosklerose beizutragen und kann ebenfalls nicht allein durch traditionelle Risikofaktoren wie das Zigarettenrauchen erklärt werden [35]. Auch das Risiko für das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms oder pectanginösen Beschwerden ist etwa 1,5- bis 1,8-fach erhöht [36], und dies wird weiter aggraviert, indem IPF-Patienten weniger häufig primär- und sekundärpräventive Medikamente wie Statine oder Betablocker verschrieben werden [36]. Insbesondere Statine scheinen dabei einen positiven Einfluss auf das Outcome zu haben [37]. Das häufig bei tachykarden Rhythmusstörungen verwendete Amiodaron kann zur Entstehung fibrotischer Lungenveränderungen beitragen, sodass unter Langzeittherapie regelmäßige Kontrollen von Symptomen und Transferfaktor erfolgen sollten. Bei den heute üblicherweise angewendeten Tagesdosen von 200 mg beträgt das Risiko etwa 0,1 – 0,5% [38]. Eine Übersicht weiterer potenziell lungentoxischer Medikamente ist unter <http://www.pneumotox.com/> abrufbar.

Bei der Sarkoidose ist in mehr als 90% der Fälle eine Lungenbeteiligung nachweisbar. Klinisch findet sich jedoch in etwa 5% der Fälle auch ein kardialer Befall, während Autopsie- und CMR-Studien von deutlich größeren Zahlen im Bereich von 25% aus-

gehen [39]. Durch Verbesserung der bildgebenden Diagnostik mehren sich die Belege, dass die kardiale Sarkoidose die erste Manifestationsform der Erkrankung sein kann. In vorselektionierten Kollektiven findet sich bei bis zu 34% der Patienten mit neu aufgetretenen und nicht anderweitig erklärten kompletten AV-Blöcken oder monomorphen ventrikulären Tachykardien eine zuvor nicht diagnostizierte kardiale Sarkoidose [40, 41]. Im Allgemeinen dominieren kardiale Symptome im Vergleich zu extrakardialen, und bis zu 2/3 der Patienten weisen keine anderen Manifestationen auf [42]. Zur Evaluation einer asymptomatischen Erkrankung kommt im klinischen Alltag insbesondere der CMR und der FDG-PET Bedeutung zu, mittels derer sich Narbengewebe, Fibrose und Entzündung nachweisen lassen. Allgemein lassen sich aufgrund einer spärlichen Datenbasis keine Empfehlungen zum Screening auf eine Sarkoidose geben. Insbesondere bei jüngeren Patienten mit unerklärtem höhergradigen AV-Block (Mobitz II° oder III°), unerklärter anhaltender monomorpher ventrikulärer Tachykardie, arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie oder idiopathischer Herzinsuffizienz erscheint eine weiterführende Diagnostik gerechtfertigt [43]. Während bei pulmonaler Beteiligung insgesamt eine hohe Spontanremissionsrate besteht, wird bei Vorliegen einer klinisch manifesten kardialen Sarkoidose im Allgemeinen eine immunsuppressive Therapie empfohlen. Die kardiale Form weist eine schlechtere Prognose auf und hängt stark vom Ausmaß der linksventrikulären Dysfunktion ab [44]. Unklarheit bezüglich der Therapieindikation und Prognose besteht bei asymptomatischer kardialer Sarkoidose [39]. Umstritten ist auch, bei welchen Patienten eine Immunsuppression zum Erhalt oder zur Besserung der linksventrikulären Pumpfunktion beiträgt [42, 45]. Reizleitungsstörungen werden bei kardialer Sarkoidose im Rahmen der aktuell gültigen Leitlinien behandelt, beinhalten jedoch Besonderheiten bei vorübergehender Rückbildung eines höhergradigen AV-Blocks und die Erweiterung auf einen ICD bei bestehender Schrittmacherindikation [43]. Ventrikuläre Rhythmusstörungen entstehen in der Regel auf dem Boden eines Re-Entries um granulomatöses Narbengewebe oder aktive Entzündungsareale. Letzteres rechtfertigt die

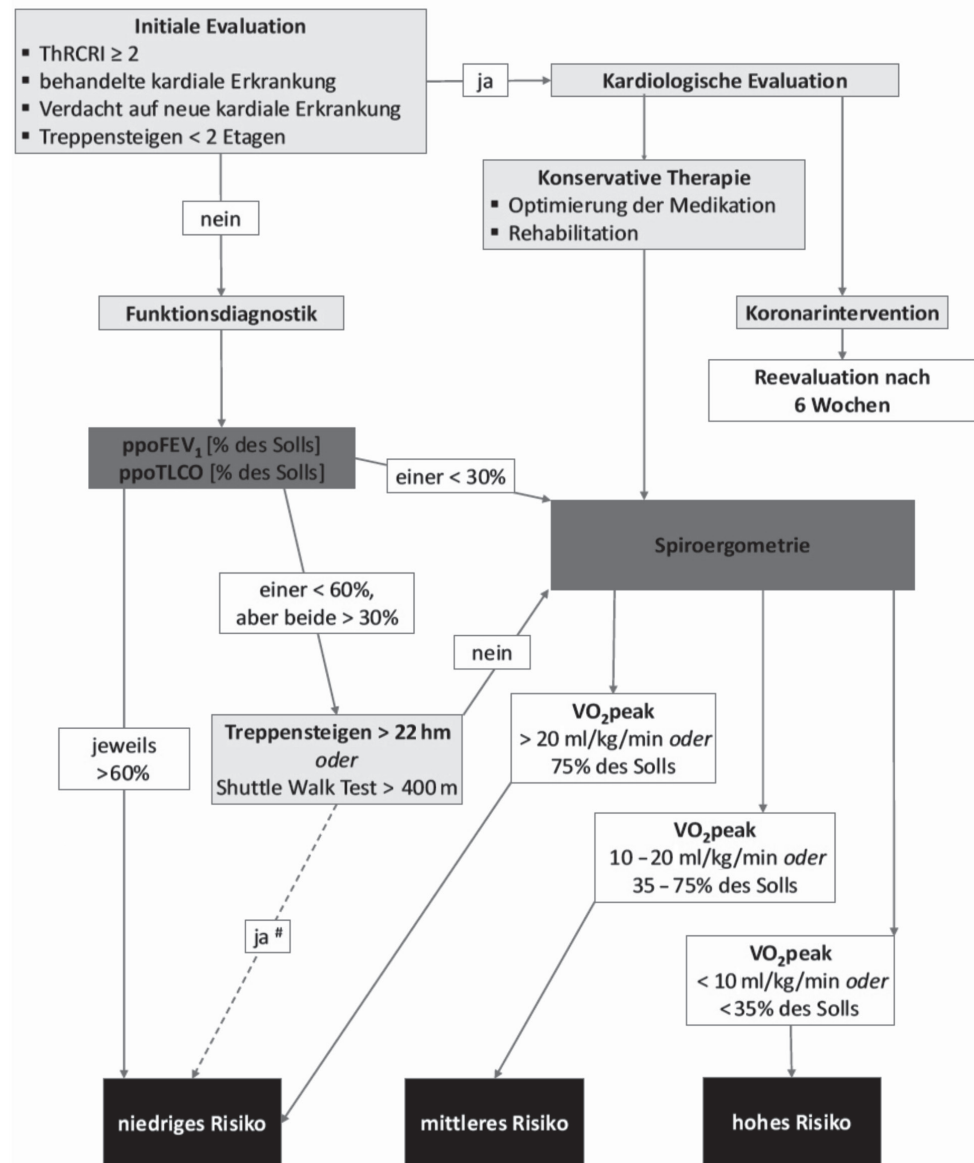


Abb. 1. Präoperative Risikostratifizierung beim Bronchialkarzinom. hRCRI: thorakaler *Revised Cardiac Risk Index*, ppoFEV₁: vorhergesagte postoperative 1-Sekunden-Kapazität, ppoTLCO: vorhergesagter Transferfaktor der Lunge für Kohlenstoffmonoxid, hm: Höhenmeter, VO₂peak: maximal gemessene Sauerstoffaufnahme, #siehe Ausführungen im Text. Modifiziert nach [48], eigene Ergänzungen.

Einleitung einer Immunsuppression, während eine Katheterablation zwar möglich, jedoch mit mäßigen Erfolgsraten behaftet ist [39]. Die Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes und der ICD-Therapie orientiert sich im Wesentlichen an der Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion, dem Vorliegen von ventrikulären Rhythmusstörungen und ungeklärten Synkopen [43].

Bronchialkarzinom

Auf dem Boden der gemeinsamen Risikofaktoren liegt bei bis zu 35% der Patienten mit Bronchialkarzinom eine begleitende kardiovaskuläre Erkrankung vor und weitere 29% leiden an einer COPD [46]. Dies hat beträchtliche Auswirkungen auf das Management von Patienten mit potenziell resektablen Tumoren. In aller Regel stellt das chirurgische Vorgehen die onkologisch beste Therapieoption dar, die jedoch immer kritisch mit den kurzfristigen und langfristigen individuellen Risiken abgewogen wer-

den muss. Insbesondere das Vorliegen einer KHK mit Stent-Implantation erhöht das Operationsrisiko und ist im weiteren Verlauf mit einem Anstieg der Mortalität und kardiovaskulärer Ereignisse verbunden [47].

Zur initialen kardiologischen Risikostratifizierung eignet sich der thorakale *Revised Cardiac Risk Index* (ThRCRI) und in Abhängigkeit der klinischen Belastbarkeit und prädiagnostizierten postoperativen Lungenfunktionswerte sind gegebenenfalls weitere Belastungsuntersuchungen notwendig (Abb. 1). Die Leitlinien des *American College of Chest Physicians* (ACCP) empfehlen bei leichteren Einschränkungen der prädiagnostizierten postoperativen Lungenfunktion die Durchführung einfacher Belastungstests als Surrogat-Untersuchung für die Spiroergometrie [48]. Dies geht insbesondere bei der Zuordnung zum niedrigen Risikobereich über die gemeinsamen Empfehlungen der *European Respiratory Society* (ERS) und *European Society of Thoracic Surgery* (ESTS) hinaus [49] und problematisch sind unter anderem Einschränkungen bei der Standardisierung (Treppensteigen) sowie Unterschätzungen bei niedriger Belastbarkeit (Shuttle Walk Test). Dies unterstreicht den unverändert hohen Stellenwert der Spiroergometrie, und neben der präoperativen Risikostratifizierung lassen sich sowohl symptomatische als auch stumme myokardiale Ischämien nachweisen [50]. Für eine prophylaktische Revaskularisation bei stabiler KHK gibt es bisher keine Datengrundlage [48], und in Hinblick auf die Durchführung und Dauer einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei Stent-Implantation ist eine enge interdisziplinäre Abstimmung notwendig. Patienten nach Pneumektomie weisen im Vergleich zu einem geringen Resektionsausmaß eine schlechtere Prognose auf, die neben dem Lungenfunktionsverlust unter anderem auch auf anatomische Veränderungen mit konsekutiven funktionellen Einschränkungen zurückgeführt wird [51].

Eine durch die medikamentöse Tumorthherapie induzierte Kardiotoxizität manifestiert sich klinisch häufig in Form einer Herzinsuffizienz, myokardialen Ischämie, Perimyokarditis oder Herzrhythmusstörungen. Dabei sind insbesondere Patienten mit einer bekannten kardiovaskulären Erkrankung gefährdet, und neben der cisplatinba-

sierten Chemotherapie [52] sowie dem beim kleinzelligen Bronchialkarzinom verwendeten Doxorubicin [53] betrifft dies auch neuere Substanzen wie Angiogenesehemmer, Tyrosinkinaseinhibitoren oder Immuntherapeutika.

Fazit

Patienten mit Lungenerkrankungen leiden häufig unter kardiovaskulären Komorbiditäten, die einen erheblichen Einfluss auf Morbidität und Mortalität haben. Die Pathogenese wird zunehmend vor dem Hintergrund lokaler und systemischer Inflammation verstanden und nicht mehr allein durch das Vorliegen gemeinsamer Risikofaktoren. Auch überlappende Symptome stellen eine interdisziplinäre Herausforderung dar, sodass zukünftige diagnostische und therapeutische Strategien eine integrative Sichtweise der Krankheitsbilder erfordern.

Interessenkonflikte

F. Trinkmann erhielt Reisekostenunterstützung von Boehringer Ingelheim, Chiesi, Novartis und Mundipharma und war als Berater/Referent für Boehringer Ingelheim, GSK und Novartis tätig. I. Akin erhielt Reisekostenunterstützung und Referentenhonore von Abiomed, Bayer, Boehringer Ingelheim und St. Jude Medical. J. Saur erhielt Reisekostenunterstützung und Referentenhonore von Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Novartis und Roche.

Literatur

- [1] Ukena C, Mahfoud F, Kindermann M, Kindermann I, Bals R, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Böhm M. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as “common soil” of heart and lung disease. *Int J Cardiol*. 2010; 145: 172-176. [CrossRef PubMed](#)
- [2] Brown JP, Martinez CH. Chronic obstructive pulmonary disease comorbidities. *Curr Opin Pulm Med*. 2016; 22: 113-118. [CrossRef PubMed](#)
- [3] Camiciottoli G, Bigazzi F, Magni C, Bonti V, Diciotti S, Bartolucci M, Mascalchi M, Pistolesi M. Prevalence of comorbidities according to predominant phenotype and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 2229-2236. [CrossRef PubMed](#)

- [4] *Almagro P, Lapuente A, Pareja J, Yun S, Garcia ME, Padilla F, Heredia JL, De la Sierra A, Soriano JB.* Underdiagnosis and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease after percutaneous coronary intervention: a prospective study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; *10*: 1353-1361. [CrossRef PubMed](#)
- [5] *Brekke PH, Omland T, Smith P, Søyseth V.* Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD – Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med.* 2008; *102*: 1243-1247. [CrossRef PubMed](#)
- [6] *Leavitt BJ, Ross CS, Spence B, Surgenor SD, Olmstead EM, Clough RA, Charlesworth DC, Kramer RS, O'Connor GT; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group.* Long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2006; *114 (Suppl)*: 1430-1434. [CrossRef PubMed](#)
- [7] *Selvaraj CL, Gurm HS, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL.* Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2005; *96*: 756-759. [CrossRef PubMed](#)
- [8] *Enriquez JR, Parikh SV, Selzer F, Jacobs AK, Marroquin O, Mulukutla S, Srinivas V, Holper EM.* Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute dynamic registry. *Chest.* 2011; *140*: 604-610. [CrossRef PubMed](#)
- [9] *Huiart L, Ernst P, Suissa S.* Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest.* 2005; *128*: 2640-2646. [CrossRef PubMed](#)
- [10] *de Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-Gonzalez Moro JM, Frances JF, Lozano PV, Bellón-Cano JM; CONSISTE Study Group.* Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012; *7*: 679-686. [PubMed](#)
- [11] *Wheaton AG, Ford ES, Cunningham TJ, Croft JB.* Chronic obstructive pulmonary disease, hospital visits, and comorbidities: National Survey of Residential Care Facilities, 2010. *J Aging Health.* 2015; *27*: 480-499. [CrossRef PubMed](#)
- [12] *Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, Hoes AW.* Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J.* 2005; *26*: 1887-1894. [CrossRef PubMed](#)
- [13] *Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, Comignani PD, Gimeno G, Arakaki D, Laffaye N, Fuselli JJ, Massolin HP, Gambarte J, Romero M, Tognoni G.* Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J.* 2012; *39*: 51-58. [Cross-Ref PubMed](#)
- [14] *Rusinaru D, Saaidi I, Godard S, Mahjoub H, Battle C, Tribouilloy C.* Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome of patients hospitalized for heart failure. *Am J Cardiol.* 2008; *101*: 353-358. [CrossRef PubMed](#)
- [15] *Rutten FH, Cramer MJ, Zuithoff NP, Lammers JW, Verweij W, Grobbee DE, Hoes AW.* Comparison of B-type natriuretic peptide assays for identifying heart failure in stable elderly patients with a clinical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail.* 2007; *9*: 651-659. [CrossRef PubMed](#)
- [16] *Lahousse L, Niemeijer MN, van den Berg ME, Rijnbeek PR, Joos GF, Hofman A, Franco OH, Deckers JW, Eijgelsheim M, Stricker BH, Brusselle GG.* Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2015; *36*: 1754-1761. [CrossRef PubMed](#)
- [17] *Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E.* Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J.* 2003; *21*: 1012-1016. [CrossRef PubMed](#)
- [18] *Spanbroek R, Grabner R, Lotzer K, Hildner M, Urbach A, Ruhling K, Moos MP, Kaiser B, Cohnert TU, Wahlers T, Zieske A, Plenz G, Robenek H, Salbach P, Kuhn H, Radmark O, Samuelsson B, Habenicht AJ.* Expanding expression of the 5-lipoxygenase pathway within the arterial wall during human atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; *100*: 1238-1243. [CrossRef PubMed](#)
- [19] *Di Gennaro A, Haeggström JZ.* The leukotrienes: immune-modulating lipid mediators of disease. *Adv Immunol.* 2012; *116*: 51-92. [CrossRef PubMed](#)
- [20] *Qiu H, Gabrielsen A, Agardh HE, Wan M, Wetterholm A, Wong CH, Hedin U, Swedenborg J, Hansson GK, Samuelsson B, Paulsson-Berne G, Haeggström JZ.* Expression of 5-lipoxygenase and leukotriene A4 hydrolase in human atherosclerotic lesions correlates with symptoms of plaque instability. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; *103*: 8161-8166. [CrossRef PubMed](#)
- [21] *Bot I, Shi GP, Kovanen PT.* Mast cells as effectors in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; *35*: 265-271. [CrossRef PubMed](#)
- [22] *Su X, Ren Y, Li M, Zhao X, Kong L, Kang J.* Prevalence of comorbidities in asthma and nonasthma patients: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; *95*: e3459. [CrossRef PubMed](#)
- [23] *Heck S, Al-Shobash S, Rapp D, Le DD, Omlor A, Bekhit A, Flaig M, Al-Kadah B, Herian W, Bals R, Wagenpfeil S, Dinh QT.* High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017; *27*: 28. [CrossRef PubMed](#)
- [24] *Caravita S, Vachiéry JL.* Obstructive ventilatory disorder in heart failure-caused by the heart or the lung? *Curr Heart Fail Rep.* 2016; *13*: 310-318. [CrossRef PubMed](#)
- [25] *Tattersall MC, Guo M, Korcarz CE, Gepner AD, Kaufman JD, Liu KJ, Barr RG, Donohue KM, McClelland RL, Delaney JA, Stein JH.* Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; *35*: 1520-1525. [Cross-Ref PubMed](#)
- [26] *Kovanen PT, Mänttari M, Palosuo T, Manninen V, Aho K.* Prediction of myocardial infarction in dyslipidemic men by elevated levels of immunoglobulin classes A, E, and G, but not M. *Arch Intern Med.* 1998; *158*: 1434-1439. [CrossRef PubMed](#)
- [27] *Onufrak SJ, Abramson JL, Austin HD, Holguin F, McClelland WM, Vaccarino LV.* Relation of adult-onset asthma to coronary heart disease and stroke. *Am J Cardiol.* 2008; *101*: 1247-1252. [CrossRef PubMed](#)
- [28] *Bel EH.* Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2004; *10*: 44-50. [CrossRef PubMed](#)
- [29] *Shinto RA, Light RW.* Effects of diuresis on the characteristics of pleural fluid in patients with congestive heart failure. *Am J Med.* 1990; *88*: 230-234. [CrossRef PubMed](#)
- [30] *Light RW.* Clinical practice. Pleural effusion. *N Engl J Med.* 2002; *346*: 1971-1977. [CrossRef PubMed](#)
- [31] *Light RW.* The Light criteria: the beginning and why they are useful 40 years later. *Clin Chest Med.* 2013; *34*: 21-26. [CrossRef PubMed](#)

- [32] Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmahl HP. Cholesterol in pleural effusions. A diagnostic aid. *Chest*. 1987; 92: 296-302. [CrossRef PubMed](#)
- [33] Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwiler J, Oltmanns U, Muley T, Heussel CP, Warth A, Kolb M, Herth FJ. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2016; 11: e0151425. [CrossRef PubMed](#)
- [34] Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, Shlobin OA, Ahmad S, Kiernan J, Burton N, Barnett SD. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2010; 104: 1035-1041. [CrossRef PubMed](#)
- [35] Izbicki G, Ben-Dor I, Shitrit D, Bendayan D, Aldrich TK, Kornowski R, Kramer MR. The prevalence of coronary artery disease in end-stage pulmonary disease: is pulmonary fibrosis a risk factor? *Respir Med*. 2009; 103: 1346-1349. [CrossRef PubMed](#)
- [36] Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, Gribbin J, Fogarty AW. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 1257-1261. [CrossRef PubMed](#)
- [37] Kreuter M, Bonella F, Maher TM, Costabel U, Spagnolo P, Weycker D, Kirchgaessler KU, Kolb M. Effect of statins on disease-related outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2017; 72: 148-153. [CrossRef PubMed](#)
- [38] Camus P, Martin WJ II, Rosenow EC III. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med*. 2004; 25: 65-75. [CrossRef PubMed](#)
- [39] Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 411-421. [CrossRef PubMed](#)
- [40] Nery PB, Beanlands RS, Nair GM, Green M, Yang J, McArdle BA, Davis D, Ohira H, Gollob MH, Leung E, Healey JS, Birnie DH. Atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis in middle-aged adults. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014; 25: 875-881. [CrossRef PubMed](#)
- [41] Nery PB, Mc Ardle BA, Redpath CJ, Leung E, Lemery R, Dekemp R, Yang J, Keren A, Beanlands RS, Birnie DH. Prevalence of cardiac sarcoidosis in patients presenting with monomorphic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014; 37: 364-374. [CrossRef PubMed](#)
- [42] Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, Vihinen T, Miettinen H, Ylitalo K, Kaikkonen K, Tuohinen S, Haataja P, Kerola T, Kokkonen J, Pelkonen M, Pietilä-Effati P, Utrianen S, Kupari M. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation*. 2015; 131: 624-632. [CrossRef PubMed](#)
- [43] Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, Judson MA, Kron J, Mehta D, Cosedis Nielsen J, Patel AR, Ohe T, Raatikainen P, Soejima K. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014; 11: 1305-1323. [CrossRef PubMed](#)
- [44] Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G, Tachibana T, Ohmori F, Yamagishi M, Kitakaze M, Tomoike H, Miyatake K. Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 143-146. [CrossRef PubMed](#)
- [45] Sadek MM, Yung D, Birnie DH, Beanlands RS, Nery PB. Corticosteroid therapy for cardiac sarcoidosis: a systematic review. *Can J Cardiol*. 2013; 29: 1034-1041. [CrossRef PubMed](#)
- [46] Birim O, Kappetein AP, Bogers AJ. Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for nonsmall cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 28: 759-762. [CrossRef PubMed](#)
- [47] Fernandez FG, Crabtree TD, Liu J, Meyers BF. Incremental risk of prior coronary arterial stents for pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2013; 95: 1212-1218. [CrossRef PubMed](#)
- [48] Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer. 3rd edition. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143: e166S-e90S.
- [49] Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, Licker M, Ferguson MK, Faivre-Finn C, Huber RM, Clini EM, Win T, De Ruysscher D, Goldman L; European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons Joint Task Force on Fitness for Radical Therapy. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009; 34: 17-41. [CrossRef PubMed](#)
- [50] Chaudhry S, Arena R, Wasserman K, Hansen JE, Lewis GD, Myers J, Chronos N, Boden WE. Exercise-induced myocardial ischemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Am J Cardiol*. 2009; 103: 615-619. [CrossRef PubMed](#)
- [51] Smulders SA, Holverda S, Vonk-Noordegraaf A, van den Bosch HC, Post JC, Marcus JT, Smeenk FW, Postmus PE. Cardiac function and position more than 5 years after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*. 2007; 83: 1986-1992. [CrossRef PubMed](#)
- [52] Demkow U, Stelmaszczyk-Emmel A. Cardiotoxicity of cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013; 187: 64-67. [CrossRef PubMed](#)
- [53] Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol*. 2012; 52: 1213-1225. [CrossRef PubMed](#)



PD. Dr. med. Frederik Trinkmann
I. Medizinische Klinik
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3
68167 Mannheim
frederik.trinkmann@umm.de